

University of Groningen

## Effects of beta-endorphin fragments and ampehtamine on problem solving behavior in the rat de Boer, Sjoerdje

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1985

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

de Boer, S. (1985). *Effects of beta-endorphin fragments and ampehtamine on problem solving behavior in the rat.* s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## SAMENVATTING

Beta-endorfine is een van de vele recent ontdekte neuropeptiden die in het zenuwstelsel voorkomen en waarschijnlijk een functie hebben bij de regulatie van verschillende fysiologische processen, onder andere de fysiologische regulatie van gedrag. Het is een biosynthetisch produkt van het veel grotere pro-opiomelanocortine molecuul, waaruit ook o.a. ACTH en MSH worden gevormd. Beta-endorfine komt voor in midden- en voorkwab van de hypofyse en in de hersenen (vooral in de nucleus arcuatus). Beta-endorfine blijkt opiaat-achtige eigenschappen te bezitten. Het heeft een pijnstillende werking, en kan bij langdurige toediening gewenning en afhankelijkheid veroorzaken. Tevens blijkt dit neuropeptide het gedrag van ratten te beïnvloeden, onder andere in diverse leersituaties. Niet alle effecten kunnen met opiaat-antagonisten zoals naloxon worden geremd. De categorie effecten die niet afhankelijk is van binding van het molecuul aan klassieke opiaat receptoren en die niet rembaar is met naloxon, wordt niet-klassieke opioïde effecten genoemd. Een aantal fragmenten van beta-endorfine ( $\beta E1-31$ ), zoals  $\beta E1-16$ ,  $\beta E2-16$ ,  $\beta E1-17$ ,  $\beta E2-17$ , waarvan is aangetoond dat ze in hersenen en hypofyse voorkomen, blijkt ook rattegedrag te beïnvloeden. Fragmenten als  $\beta E2-16$ ,  $\beta E2-17$ ,  $\beta E2-9$ , die het aminozuur tyrosine aan de N-terminale zijde missen, binden niet met klassieke opiaat receptoren en hebben daardoor alleen niet-klassieke

Effekten van endorfines op gedrag zijn vooral onderzocht met behulp van betrekkelijk eenvoudige experimentele situaties waarin effecten op meestal aversief gemotiveerd leergedrag werden bestudeerd. Voorbeelden zijn uitblussing van paalspring gedrag, passief vermijdingsgedrag, enz.. Er zijn echter ook effecten gevonden op beloond leergedrag in eenvoudige of meer ingewikkelde situaties, zoals de uitblussing van water beloond renbaan gedrag, of voedsel beloond doolhof gedrag. De  $\alpha$ -type endorfines zoals  $\beta E1-16$ ,  $\beta E2-16$ ,  $\beta E1-9$ ,  $\beta E2-9$ , blijken vaak effecten op gedrag uit te oefenen die tegengesteld zijn aan die van de  $\gamma$ -type endorfines zoals  $\beta E1-17$ ,  $\beta E2-17$  en  $\beta E6-17$ . Verder blijken de  $\alpha$ -type endorfines voor een deel effecten te tonen, die overeenkomen met die van de psychostimulant amfetamine, terwijl de  $\gamma$ -type endorfines effecten gemeen hebben met het neurolepticum haloperidol.

Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven, was de bestudering van effecten van fragmenten van beta-endorfine op kognitief gedrag van ratten in een beloonde en relatief ingewikkelde test-situatie. Als test werd gekozen een 'problem-solving' test, waarin ratten in een serie symmetrische doolhoven worden getest waarin ze in iedere sessie opnieuw de weg moeten leren. De dieren werden met voedsel beloond. Veranderingen in prestatie in deze test kunnen een gevolg zijn van effecten op leren en geheugen, maar ook effecten op b.v. motivatie, oplettendheid, algemene activiteit kunnen het test-resultaat in een leersituatie beïnvloeden. Daarom werd een gedetailleerde analyse gemaakt van het gedrag tijdens de kognitieve test, om na te gaan welke gedragsveranderingen leidden tot de verandering in kognitieve prestatie. Daarnaast werd in afzonderlijke experimenten onderzocht in hoeverre effecten op geheugen of motivatie de effecten gevonden in de 'problem-solving' test konden verklaren.

In hoofdstuk 2 wordt een beschrijving gegeven van het gedrag van met fysiologisch zout behandelde controle-ratten uit diverse experimenten in de verschillende doolhofstructuren waaruit de 'problem-solving' test bestaat. Er werd een relatie gevonden

tussen het gedrag van de dieren en de structuur van de doolhofkonfiguraties waarin ze werden getest. Ook de ervaring van de dieren was van invloed op aard en aantal van de gemaakte fouten. Omdat het leergedrag van de dieren nogal kan verschillen tussen verschillende doolhofkonfiguraties, kan niet worden uitgesloten dat effecten van farmaka of neuropeptiden in verschillende doolhofkonfiguraties zouden kunnen verschillen.

In hoofdstuk 3 wordt een aantal experimenten beschreven, waarin de effecten van 5 of 25  $\mu\text{g}/\text{rat}$   $\beta\text{E2-16}$  of  $\beta\text{E2-17}$  (subcutaan toegediend) op voedsel-beloond 'problem-solving' gedrag van ratten werden getest. Er werd gevonden dat 25  $\mu\text{g}/\text{rat}$   $\beta\text{E2-16}$  het aantal foutloze trials statistisch significant verlaagde, en dus dat de dieren minder efficiënt naar het doel liepen dan die uit de controle groep. Gedetailleerde analyse van het gedrag leverde op dat het aantal foutloze trials vooral verlaagd was in twee van de twaalf test-doolhoven, en dat dit vooral een gevolg was van het langer blijven bezoeken van enkele van de doodlopende gangen in deze twee configuraties. Het leergedrag van de dieren leek niet algemeen te zijn verslechterd als gevolg van behandeling met  $\beta\text{E2-16}$ , mogelijk was alleen het vermogen verminderd om sommige soorten configuraties te leren. De looptijd naar het doel was niet veranderd na peptide-behandeling, de snelheid waarmee na aankomst in het doel naar het voer werd gelopen en de snelheid waarmee het voer werd opgegeten waren evenmin veranderd, waaruit kan worden gekonkludeerd dat de motivatie van de dieren om te lopen of te eten waarschijnlijk niet was beïnvloed.  $\beta\text{E2-17}$  verlaagde vooral het aantal fouten gemaakt in de eerste trials, het verschil met het aantal fouten gemaakt door de controle ratten was echter niet significant ( $0.05 \leq p \leq 0.10$ ). Hoewel het effect van  $\beta\text{E2-17}$ , evenals was gevonden in ander onderzoek, tegengesteld was aan dat van  $\beta\text{E2-16}$ , moet de mogelijkheid worden opengelaten, dat de twee endorfines verschillende aspecten van het gedrag beïnvloeden.

In hoofdstuk 4 wordt een aantal experimenten beschreven, waarin de effecten van de twee  $\alpha$ -type endorfines  $\beta\text{E2-16}$  en  $\beta\text{E2-9}$  op doolhofgedrag worden vergeleken met het effect van amphetamine. Het effect van  $\beta\text{E2-16}$  werd, bij een enigszins gewijzigde

methode, niet opnieuw gevonden.  $\beta$ E2-9, dat in het algemeen effecten op gedrag vertoont die vergelijkbaar zijn met die van  $\beta$ E2-16, verlaagde het aantal fouten in het algemeen licht (maar niet significant). Dit resultaat lijkt in tegenspraak met eerder gevonden effecten van de beide peptides, in het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3 werd een verlaagd aantal foutloze trials gevonden na behandeling met  $\beta$ E2-16, terwijl in ander onderzoek met andere configuraties en een andere test-procedure zowel na behandeling met  $\beta$ E2-16 als  $\beta$ E2-9 een verhoogd aantal fouten optrad. In het laatstgenoemde onderzoek werd ook na behandeling met amfetamine een verhoogd aantal fouten gevonden. In de experimenten beschreven in hoofdstuk 4 bleek amfetamine twee verschillende effecten te vertonen. Eén effect was een significante toename van het aantal fouten gemaakt in de eerste trial in één van de twee test configuraties als deze op de eerste testdag werd gegeven, maar niet op de negende testdag. Verder gaf amfetamine een significante verbetering van de rest van het gedrag: een kleiner aantal fouten en minder vaak teruglopen naar de startbox. Dit effect van amfetamine komt gedeeltelijk overeen met dat gevonden in ander onderzoek, maar blijkbaar is er een tweede effect mogelijk in dezelfde testsituatie. Een verklaring voor de discrepantie in de effecten van  $\beta$ E2-16 en  $\beta$ E2-9 zou kunnen zijn dat deze peptides evenals het farmakon amfetamine, waar hun effecten vaak op lijken, meerdere effecten op cognitief gedrag kunnen hebben, afhankelijk van de situatie voor het dier.

In hoofdstuk 5 wordt onderzoek beschreven waarin effecten van één dosis  $\beta$ E2-17 en een serie doses  $\beta$ E2-16 op geheugen voor de route in een doolhof werden getest. Er werd geen effect gevonden op dit geheugen, zodat geheugen-effecten geen verklaring kunnen vormen voor de effecten gevonden in de 'problem-solving' experimenten.

In hoofdstuk 6 worden experimenten beschreven waarin werd getest of  $\beta$ E2-16 en  $\beta$ E2-9, die in verschillende tests effecten vertonen die lijken op die van amfetamine, ook, net als amfetamine, de voedselopname remmen. Als deze peptides anorectische effecten zouden hebben, zou dit misschien een verklaring kunnen zijn waarom ze in bepaalde doolhofproeven een verminderde effi-

ciëntie van het gedrag veroorzaken. Aangezien ze niet anorectisch bleken te werken in situaties waarin amfetamine dit wel deed, werd gekonkludeerd dat een verklaring van hun effecten op voedselbeloond doolhofgedrag in termen van verminderde eetmotivatie niet waarschijnlijk is, en dat  $\beta$ E2-16 en  $\beta$ E2-9 niet op amfetamine lijken wat betreft hun effecten op voedselopname.

In hoofdstuk 7 wordt onderzoek beschreven waarin wordt nagegaan of de beide peptides  $\beta$ E2-16 en  $\beta$ E2-9, evenals amfetamine, gekonditioneerde smaak aversie kunnen veroorzaken. Een serie  $\beta$ E2-16 en  $\beta$ E2-9 doses bleek geen gekonditioneerde smaak aversie te veroorzaken in omstandigheden waarin amfetamine dit wel deed. De konklusie is dat een verklaring van de effecten van de beide peptides op cognitief gedrag in termen van een gekonditioneerde aversie niet waarschijnlijk is, en dat  $\beta$ E2-16 en  $\beta$ E2-9 niet op amfetamine lijken wat betreft vermogen om gekonditioneerde smaak aversie op te wekken.

Het staat nu wel vast dat  $\beta$ -endorfine fragmenten cognitief gedrag van ratten beïnvloeden, dit geldt voor aversieve zowel als appetitieve en voor relatief eenvoudige zowel als ingewikkelde leersituaties. Het is echter nog niet duidelijk hoe deze invloed precies moet worden verklaard. Het blijkt dat de effecten van  $\beta$ -endorfine fragmenten betrekkelijk moeilijk zijn te onderzoeken. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het molekuul fragmenten bevat met verschillende werking. Dit is een verschil met sommige andere neuropeptiden zoals vasopressine of adrenocorticotroop hormoon, aangezien de gedragsactieve fragmenten van deze stoffen effecten veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die van het volledige molekuul. Het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift heeft geen duidelijk antwoord opgeleverd op de vraag hoe het komt dat fragmenten van  $\beta$ -endorfine cognitief gedrag van ratten kunnen beïnvloeden. Een bijdrage aan een antwoord op deze vraag zou wellicht kunnen zijn, dat deze peptiden, evenals psychofarmaka, het gedrag verschillend beïnvloeden, afhankelijk van de omstandigheden. Het is dan dus van belang de relatie tussen peptide-effecten en test-kondities te kennen, om op een zinvolle wijze onderzoek te kunnen verrichten naar de aard van de peptide-effecten.